



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**  
①⑩ **DE 197 21 099 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 K 31/225**  
A 61 K 31/19  
C 07 C 69/60

②① Aktenzeichen: 197 21 099.6  
②② Anmeldetag: 20. 5. 97  
②③ Offenlegungstag: 26. 11. 98

DE 197 21 099 A 1

⑦① Anmelder:  
Fumapharm AG, Muri, CH

⑦④ Vertreter:  
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑦② Erfinder:  
Joshi, Rajendra K., Dr., Zürich, CH; Strebel,  
Hans-Peter, Dr., Muri, CH

⑤⑥ Entgegenhaltungen:  
DE 35 31 597 A1  
DE 26 21 214 A1  
US 43 46 118 A  
EP 03 12 697 B1  
EP 01 88 749 A2  
W.Bayard u.a. Hautarzt 38 (1987) S.279-285;

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verwendung von Fumarsäurederivaten

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als Salze oder freie Säure allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthrititis oder Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen.

DE 197 21 099 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als Salze allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthrit oder Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel zur Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen und anderen Autoimmunkrankheiten, die einen oder mehrere Fumarsäuremonoalkylester in Form von freien Säuren gegebenenfalls zusammen mit Dialkylfumarat als Wirkstoff enthält. Diese Zubereitungen enthalten keine Fumarsäure per se. Die erfindungsgemäße Verwendung erstreckt sich auch auf die Behandlung von juvenilem Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), des systemischen Lupus erythematodes (SLE), des Sjögren Syndroms (Sjögren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (=lupoiden) Hepatitis. Die erfindungsgemäßen Gegenstände sind in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet.

Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen, zumeist in hoher Dosierung, immer mehr an therapeutischem Wert, da man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

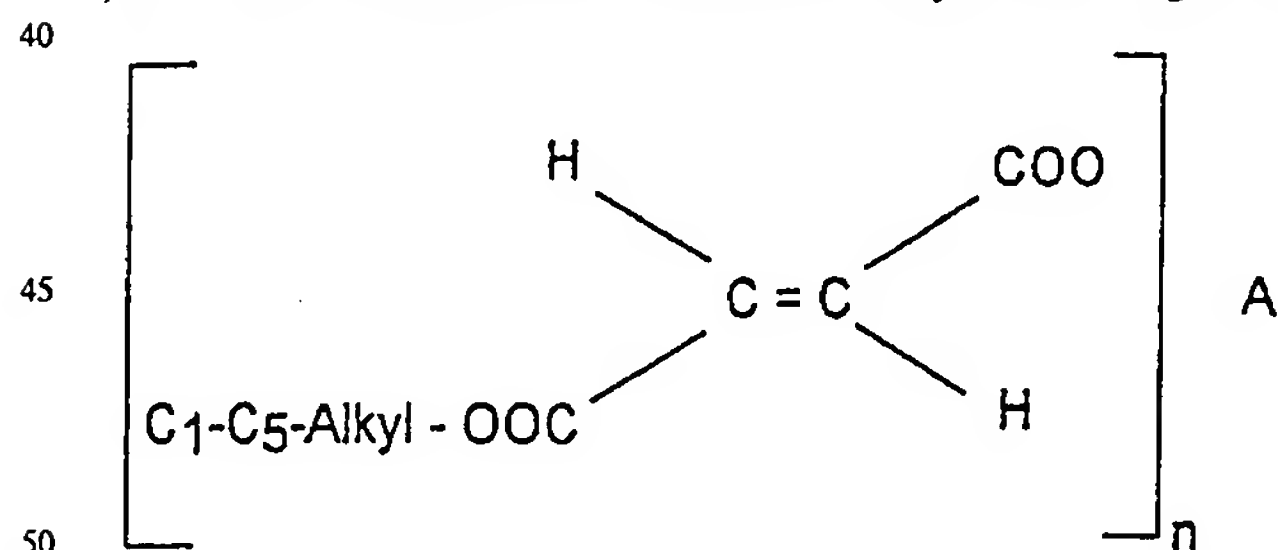
So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol 29 2839-2844 (1980)/Gann. 72, 777-782 (1981)/ Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung [C. N. Huhtanen, J. Food Sci 48 1574 (1983)/ M. N. Islam, U.S.-Patent 4 346 118 vom 24. August 1982/C.A. 97 161317b (1982)].

Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure oder ihren bisher bekannten Derivaten wie Dihydroxyfumarsäure, Fumarimid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermalen, insbesondere aber peroralen Verabreichung eine derart unzulässige Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R.G. White, Brit. Dermatol. 85 259-263 (1971) M. Hagedorn, K.W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res 254 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

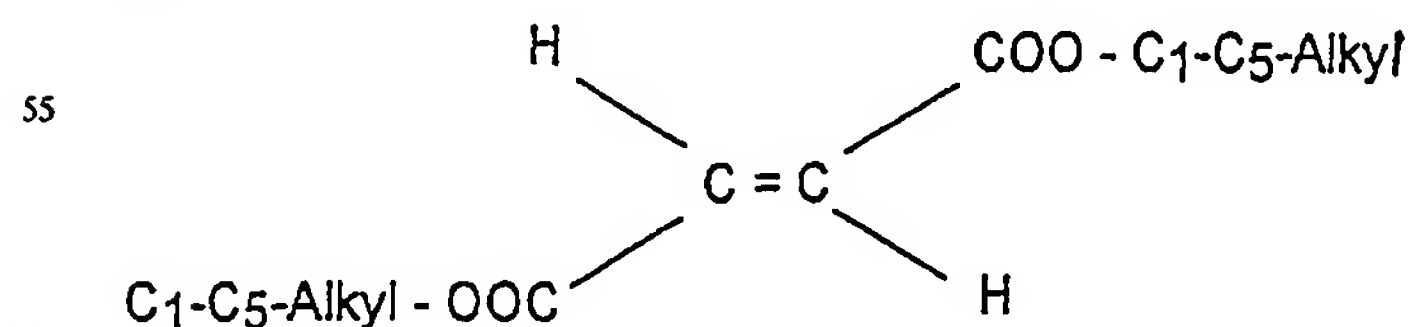
In der europäischen Patentanmeldung 18 87 49 sind bereits Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben. Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten. Der Anteil an freier Fumarsäure ist bei diesen Arzneimitteln obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die den Fumarsäuremonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylestersalzen (Ca, Zn, Mg) und des Fumarsäuredimethylesters für die Psoriasisbehandlung bekannt. Aus dem Patent EP 03 12 697 B1 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäuremonoalkylestersalzen und einem Fumarsäurediester enthalten.

Es wurde nunmehr überraschend bei in-vitro-Untersuchungen sowie im Tierversuch herausgefunden, daß eine Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen durch pharmazeutische Zubereitungen möglich ist, die die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäuremonoalkylester der allgemeinen Formel

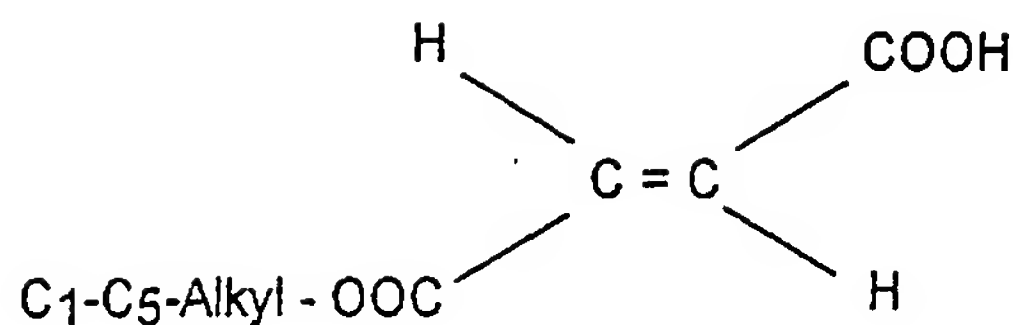


gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel

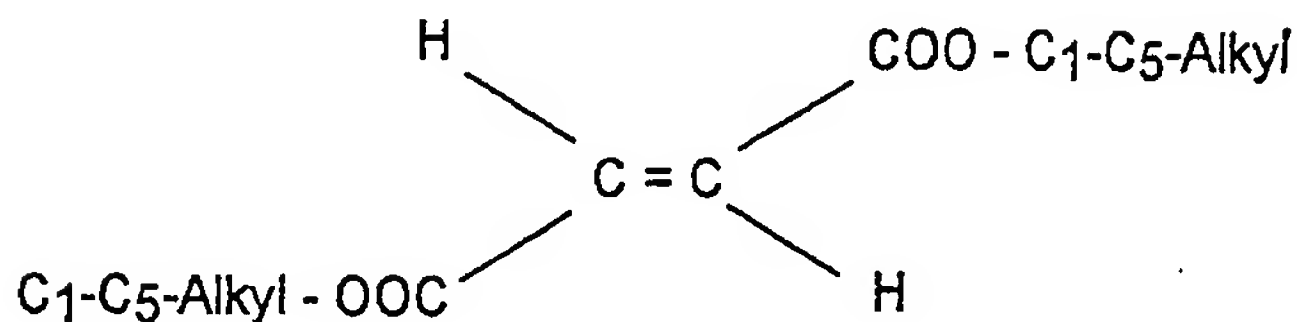


ggf. neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vorsehen, wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Kalium oder Natrium und n 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten.

Es wurde ebenfalls eine Wirkung bei der Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reaktionen durch pharmazeutische Zubereitungen gefunden, die die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus Alkylhydrogenfumarsäure der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



neben ggf. üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vorsehen.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten das Calciumsalz des Fumarsäure-Monomethylesters, das Calciumsalz des Fumarsäure-Monomethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat bzw. den jeweiligen Salzen des Fumarsäuremonoethylesters.

Zur Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoalkylesters bzw. den Fumarsäurealkylester in Form der freien Säure in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt.

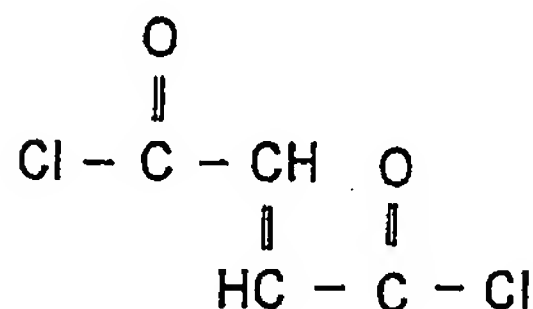
Weitere bevorzugte orale Verabreichungsformen enthalten 10 bis 290 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 290 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat sowie 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters oder 1 bis 250 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 250 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gew.-Teile des Magnesiumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters bzw. des Monomethylesters, wobei jeweils das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten auch das Methylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Für den systemischen Einstieg in die Behandlung wie auch umgekehrt für den Ausstieg (ausschleichende Dosierungen) ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise aus 30.0 mg Dimethylfumarat, 20.0 mg des Calciumsalzes von Monoethylfumarat und 3.0 mg des Zinksalzes von Monoethylfumarat bzw. Monomethylfumarat enthält.

Für die therapeutische Dosierung nach einer Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 120.0 mg Dimethylfumarat, 87.0 mg des Calciumsalzes des Monoethylfumarats und 3.0 mg des Zinksalzes des Monoethylfumarats bzw. des Monomethylfumarats zur Anwendung kommen.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der folgenden Formel



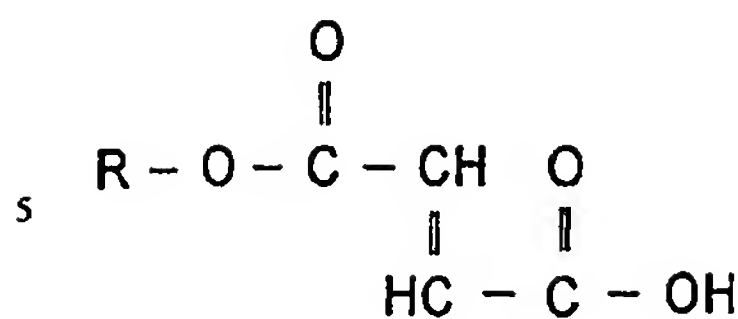
a) mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (ROH) in üblicher Weise kondensiert und das erhaltene Mono-säurechlorid zur Säure hydrolysiert, oder

c) die Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zu dem jeweiligen Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1-2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (ROH) in bekannter Weise zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

Die Salze der Fumarsäuremonoalkylester können dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R eine C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylgruppe bedeutet, mit äquivalenten Molmengen Na-, K-, Fe-, Ca-, Mg- oder Zn-Hydroxid oder -Oxid in Toluol zur Umsetzung bringt und das während der Reaktion gebildete Wasser entfernt.

Bei besonders bevorzugten Verwendungen werden insbesondere Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen in den bezeichneten Dosierungen und Mengenverhältnissen eingesetzt:

als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters in einer Menge von 10 bis 300 mg enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als

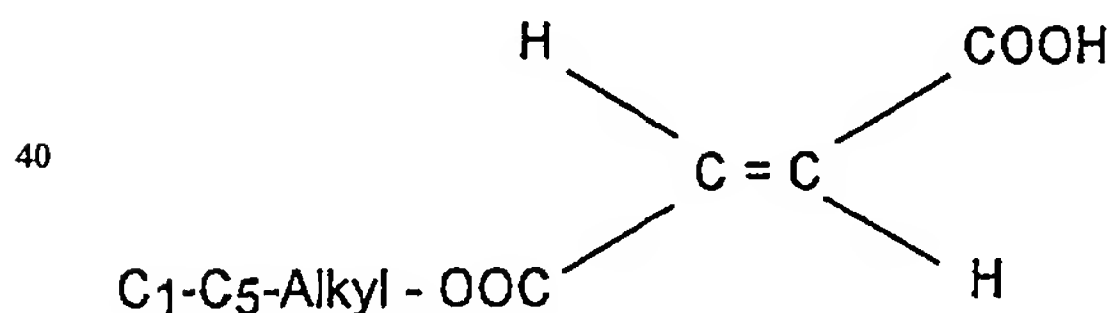
pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt,

ferner als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie jeweils 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50

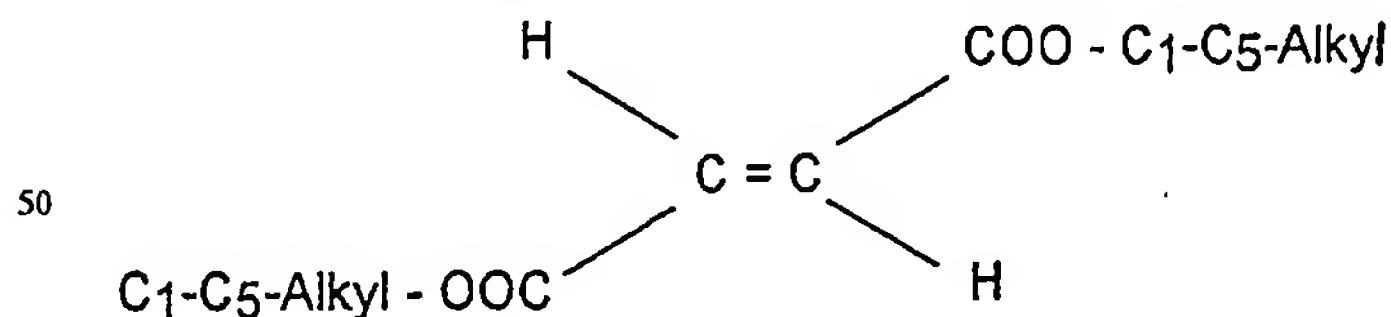
Gewichtsteile des Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt, oder auch als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung, die mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein kann,

als pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reaktionen für die perorale Verabreichung in Form von Pellets, Mikrotabletten, Kapseln, Granulaten und Tabletten, für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern oder Lotionen, für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikro-Dispersionen, Ö/W-Emulsionen oder öligen Lösungen, für die rektale Verabreichung von Suppositorien oder Mikroklistieren sowie als

pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose, oder von Graft-versus-Host-Reaktionen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der Freien Säuren von Fumarsäuremonoalkylester der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und Trägerstoffe enthält, wobei diese Zubereitungen Fumarsäure in freier Form nicht enthalten oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Alkylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als

pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile Alkylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dialkylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungen, die die freie Säure des Fumarsäuremonomethylesters (Methylhydrogenfumarat) enthalten oder als

pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie jeweils das Methylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als

pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die 10 bis 290 Gewichtsteile Methylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthalten wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder schließlich als

pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reak-



tionen für die perorale Verabreichung in Form von Mikropellets, Mikrotabletten, Kapseln, Granulaten und Tabletten zur kutanen und transdermalen Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln sowie für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikro-Dispersionen, Ö/W-Emulsionen oder öligen Lösungen zur rektalen Verabreichung von Suppositorien oder Mikroklistieren.

Nach einer vorzugsweisen Ausgestaltung liegt die Größe bzw. der mittlere Durchmesser der Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm bis 1500 µm oder 1000 µm. 5

Eine weitere besondere Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Verwendung besteht darin, die Arzneitherapie mit Cyclosporin sequenziell mit einer Applikation der oben bezeichneten Fumarsäurederivate zu alternieren. Das heißt, daß nach ein- bis mehrwöchiger Cyclosporin-Therapie eine ein- bis mehrwöchige Applikation von Fumarsäurederivaten gemäß vorstehender Bedeutung erfolgen kann. Dadurch lassen sich die bekanntlich starken Nebenwirkungen der Langzeitverabreichung von Cyclosporin in unerwarteter Weise drastisch verringern. 10

Im folgenden werden zur Erläuterung der erfindungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

#### Herstellungsbeispiele 15

##### Beispiel 1

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 71 mg Fumarsäure 20

10,000 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel®, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). 25

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. 30

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode. 35

##### Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydraxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP®50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph.Helv.VII und 13,00 l Ethanol 94 Gewichtsprozent gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur.II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgelegt oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen. 40

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E 12,5%® 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56® 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg, und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv.VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph.Helv.VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin®) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert. 45

##### Beispiel 2

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure 50

8,650 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel®), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon®25) und 4,000 kg Prjmogel® intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. 55

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®), 0,500 kg Mg-Stearat und 1,500 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosestearat und Rizinusöl als Weichmacher versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatine-kapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP) erfolgen. 60 65

# DE 197 21 099 A 1

## Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 203,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 2,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

5 20,300 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz sowie 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: sprühgetrocknete Lactose 12,900 kg, kolloidale Kieselsäure 1,000 kg, mikrokristalline Cellulose (Avicel®) 2,000 kg, Magnesiumstearat (Ph. Heiv. VII) 1,000 kg und Talk (Ph. Helv. VII) 2,000 kg. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebs 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelatine-kapseln zu 400 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen. Das Überziehen mit einem magensaftresistentem Überzug erfolgt wie in Beispiel 2.

## 15 Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 mg Monoethylfumarat Ca-Salz, 120,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten)

20 8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12,000 kg Dimethylfumarat, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,30 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-PX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt, diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprüh-trocknungsmethode.

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgelegt oder aufgesprüht sowie in einer Wirbelschichtapparatur erfolgen. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aquademineralisat 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgetragen.

35 Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisat 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetin) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht ein gefüllt und verschlossen.

## Beispiel 5

50 Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 67,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 30,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 75 mg Fumarsäure ("Mite"-Tabletten)

3,000 kg Dimethylfumarat, 6,700 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 4 aufgeführt hergestellt, nämlich 30,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet. Dem getrockneten Granulat wird eine Pulvermischung aus folgenden Hilfsstoffen als äußere Phase zugesetzt 0,500 kg Mg-Stearat (Ph. Eur.) und 0,800 kg Talk (Ph. Eur. II).

65 Die homogene Granulatmischung wird zu gewölbten Tablettenkernen von 500,0 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser auf übliche Weise komprimiert. Neben den Bindemittelmethoden können ebenfalls andere Tablettiermethoden, gemäß den Beispielen 1 und 4, Verwendung finden. Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen peroral in Form von Tabletten oder Kapseln verabreicht, wobei diese festen Einzeldosis-Arzneiformen vorzugsweise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind, der

sich nach der Magenpassage im Dünndarmsaft im Dünndarm innerhalb weniger Minuten löst und das aktive Prinzip aus der Arzneiform freisetzt. Zum systemischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrige Dosierung (mite) erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung (forte).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Mischpräparate nach peroraler Verabreichung eine erheblich verbesserte Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A<sub>2</sub> verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Mischpräparate darin, daß dieses Enzym durch Calcium-Monoethylfumarat stimuliert wird, wobei Mg- und Zn-Kationen für den Hautstoffwechsel von Psoriasis-Patienten von großer Wichtigkeit sind.

Gegenstand der Erfindung sind neben oral verabreichbaren Präparaten in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten, Präparate für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, Präparate für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikrodispersionen, O/W-Emulsionen oder öligem Lösungen, Präparate für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere sowie Präparate für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

#### Beispiel 6

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure

10,000 kg Monomethylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrrolidon (Kollidon®K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode. Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

#### Beispiel 7

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 85 mg Fumarsäure

5,000 kg Dimethylfumarat, 5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 4 aufgeführt hergestellt, nämlich 19,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®120), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®).

Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon®25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,500 kg Mg-Stearat (Ph. eur.) und 1,500 kg Talk (Ph. Eur. II).

Das ganze Granulat wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

#### Beispiel 8

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Mono-n-propylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 32,8 mg Fumarsäure

5,000 kg Monopropylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 25,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500®), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidone (PVP, Kollidon®25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil®). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines



Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrrolidon (Kollidon®K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode. Das Überziehen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

#### Beispiel 9

Herstellung von magensaftresistenten Pellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 45 mg Fumarsäure

5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 400 homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K-30 Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Der Rest der PVP Lösung wird mit 0,720 kg Eudragit E 12,5% Lösung gemischt und ganz auf die Pellets gesprüht. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletherstellung angewendet werden, wie Wirbelschichtcoating, Extrusion/Spherozination Methode. Weiter können auch die Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt werden und nach Befilmung (siehe unten) in den entsprechenden Verhältnissen zugemischt werden.

Die Pellets werden mit Eudragit S 12,5% Lösung besprüht und mit Talk aufgetrocknet. Nach jedem Besprühungs-/Auftrocknungszyklus wird die Freisetzung des Wirkstoffs gemessen und Eudragit S 12,5% Lösung/Talkum weiter zugegeben bis eine Freisetzung gemäß Spezifikation erhalten wird.

Die magensaftresistenten Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (146 mg Pellets/Kapsel).

#### Beispiel 10

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 50,0 mg Mono-isopropylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Di-isopropylfumarat, 5,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 67 mg Fumarsäure

5,000 kg Mono-iso-propylfumarat-Ca-Salz, 5,000 kg Di-iso-propylfumarat, 0,500 kg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: 32,200 kg sprühtrocknete Lactose, 2,000 kg Cellulose, mikrokristallin (Avicel) und 1,000 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil), 1,000 kg Magnesiumstearat und 2,000 kg Talk. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebs 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 500 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

Diese Kapseln können danach üblicherweise mit einem magensaftresistenten Überzug bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatine-kapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcelluloseacetatphthalat (HPMCP) erfolgen.

#### Beispiel 11

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt 44,6 mg Fumarsäure

5,000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzanzug etc.) homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K-30 Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Auftrocknen der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Auftrocknung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletherstellung angewendet werden, wie Wirbelschichtcoating, Extrusion/Spherozination Methode. Weiter können auch die Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt werden und nach Befilmung in den entsprechenden Verhältnissen zugemischt werden.

Die Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).

Im folgenden wird anhand der Inhibierung der Hämagglutininbildung im Tierversuch die Wirksamkeit der anwendungsgemäßen Verwendung aufgezeigt und mit einem anerkannten Arzneimittel des Standes der Technik verglichen:



Untersuchung des Einflusses einer Formulierung gemäß Beispiel 4 und Methylhydrogenfumarat-Ca-Salz nach p.o. Gabe auf die Haemagglutininbildung in Mäusen

Durch die Hemmung der Haemagglutininbildung in Mäusen können immunsuppressive Wirkungen von Substanzen nachgewiesen werden. Der Test beruht auf einer direkten Haemagglutination, bei der es durch spezifische gegen die Oberflächenantigene von Erythrozyten gerichtete Antikörper zu einer sichtbaren Verklumpung von Erythrozyten kommt. 5

Mäuse werden mit Schafserthrozyten immunisiert (Tag 0), dann erfolgt eine 5malige Applikation der zu testenden Substanz (Tag 0-4) und am 9. Tag nach der Immunisierung werden die Haemagglutininspiegel bestimmt. Eine Reduktion in der Haemagglutininbildung zeigt einen immunsuppressiven Effekt an.

Ziel dieser Untersuchungen war es, den Effekt von einer Formulierung gemäß Beispiel 4 und Methylhydrogenfumarat Ca-Salz – nach p.o. Gabe von je 150, 300 und 600 mg/kg – auf die Haemagglutininbildung in Mäusen zu testen. 10

In diesem Versuch konnte eine dosisabhängige suppressive Wirkung der Formulierung auf Basis der Mengenverhältnisse der Wirkstoffe gemäß Beispiel 4 auf die Haemagglutininbildung in Mäusen nachgewiesen werden. Der Effekt einer Gesamtdosis von 300 mg/kg dieser Formulierung (Applikation der Wirkstoffkombination in 0,8%iger Suspension in wäßrigem HPMC von gelartiger Konsistenz) gemäß lag noch im normalen Streubereich, dagegen konnte nach Gabe von 600 mg/kg der vorstehend bezeichneten Formulierung reproduzierbar eine Inhibition der Haemagglutininbildung um 29% nachgewiesen werden. 15

Auch für Methylhydrogenfumarat Ca-Salz konnte eine dosisabhängige suppressive Wirkung auf die Haemagglutininbildung in Mäusen nachgewiesen werden. Eine Dosis von 300 mg/kg Methylhydrogenfumarat Ca-Salz führte zu einer geringfügigen Reduktion der Haemagglutininbildung, während nach Gabe von 600 mg/kg Methylhydrogenfumarat Ca-Salz reproduzierbar eine Inhibition der Haemagglutininbildung um 38% nachgewiesen werden konnte. 20

Zum Vergleich wurde ein entsprechendes Experiment mit einem Dosisbereich von 150, 200 und 300 mg/kg Cyclosporin A durchgeführt (Wahl des Dosisbereichs nach Borel et al., 1976 (J. F. Borel et al., Biological Effects of Cyclosporin A: A New Antilymphocytic Agent, Biological and Medical Research Division Sandoz Ltd, CH-4002 Basle, Switzerland; Agents and Actions, 6/4, 468-475 (1976)). Für Cyclosporin konnte bei einer Dosis von 150 mg/kg eine Reduktion der Haemagglutininbildung um 37% nachgewiesen werden. Bei der höchsten Dosis von 300 mg Cyclosporin pro kg wurde eine Hemmung der Haemagglutininbildung von 59% erreicht. 25

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß sowohl eine Formulierung gemäß Beispiel 4 als auch Methylhydrogenfumarat Ca-Salz einen deutlichen immunsuppressiven Effekt ausüben.

Der immunsuppressive Effekt von Cyclosporin ist unter anderem bedingt durch eine Hemmung der Bildung von Th-1-Zellen. Wie in-vitro-Versuche gezeigt haben, bewirken Fumarate eine Verschiebung des Zytokinmusters – vom Typ Th1 zum Typ Th2 Zytokinmuster. 30

Betrachtet man sowohl die Ergebnisse der In-vivo- als auch der in-Vitro-Versuche, so ergibt sich daraus ein sinnvoller und vor allem unerwartet verbesserter Einsatz von Fumaraten in der Transplantationsmedizin vor allem im Hinblick auf die Langzeiterhaltungstherapie. 35

40

45

50

55

60

65

# DE 197 21 099 A 1

Untersuchung des Einflusses von einer Formulierung gemäß Beispiel und Methylhydrogenfumarat Ca-Salz nach p.o.  
Gabe auf die Haemagglutininbildung in Mäusen

Reduktion der Bildung von Serumhaemagglutinin in Mäusen

5

10

15

20

25

30

35

40

mg/kg Körpergewicht p.o.	Verhältnis der Seruntiter Kontroll-/Verumgruppe	Suppressions- index	Hemmung der Haemagglutinin- bildung in %
<b>Wirkstoffkombination wie in Beispiel 4</b>			
150	10,7/12,8	0,84	16
300	10,8/12,8	0,84	16
600	9,1/12,8	0,71	29
<b>Methylhydrogenfumarat Ca-Salz</b>			
150	11,1/12,8	0,87	13
300	10,2/12,8	0,80	20
600	7,9/12,8	0,62	38
<b>Cyclosporin A</b>			
150	8,0/12,8	0,63	37
200	7,1/12,8	0,55	45
300	5,3/12,8	0,41	59

p.o. = peroral

45

Haemagglutinine: Bezeichnung für Substanzen, die eine Haemagglutination herbeiführen, v.a. agglutinierende Antikörper, Phythaemagglutinine, i. R. von Virusinfektionen (z. B. bei Masern, Mumps Röteln, Influenza, Arbovirose) gebildete H. und Oberflächenantigene bestimmter Virusarten.

50

Haemagglutination: durch Haemagglutinine verursachte sichtbare Verklumpung von Erythrozyten; als direkte (aktive) H. durch spez. gegen Oberflächenantigene der Erythrozyten gerichtete Antikörper oder als indirekte (passive) H. nach Beladung von Erythrozyten mit einem Antigen (z. B. Vi-Antigen bei der Typhus-Vi-Haemagglutination, Globulin im Antiglobulintest) durch spez. gegen das entsprechende Antigen gerichtete Antikörper. Die Stärke einer H. wird (z. B. bei serologischen Titration eines hämagglutinierenden Antiserums) mit einem Zahlenwert (Verdünnungsstufe des getesteten Serums, bei der gerade noch eine H. ablesbar ist) angegeben.

55

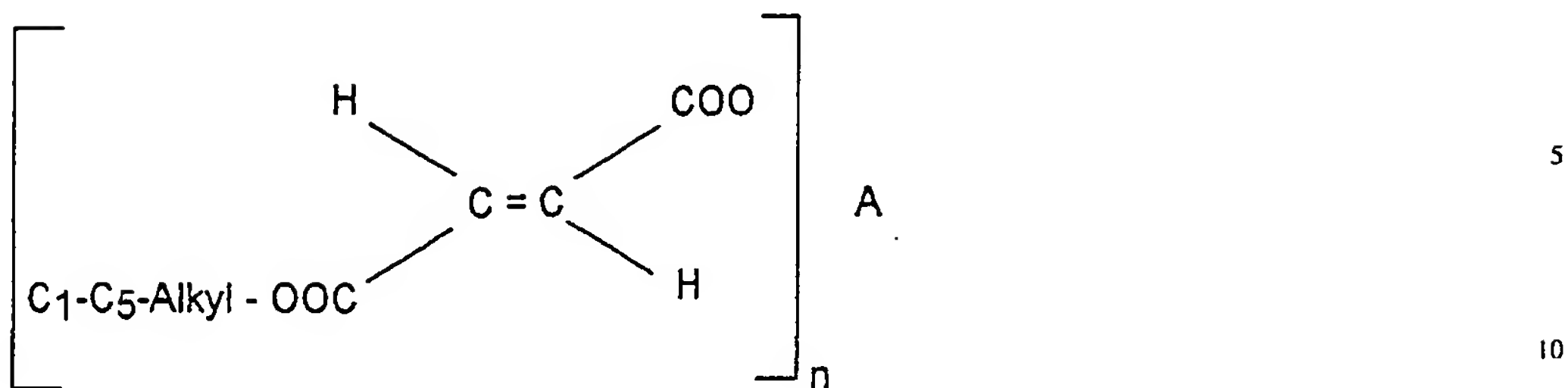
Die Arzneitherapie im Zusammenhang mit den erfindungsgemäßen Indikationen ist im Vergleich zur Behandlung mit Stoffen des Standes der Technik, beispielsweise Cyclosporin, das zu massiven Nierenstörungen oder Erkrankungen des lymphoproliferativen Systems führen kann, wogegen Fumarsäurederivate zu lediglich vorübergehenden Störungen und nur selten zu ernstlicheren Nebenwirkungen führen, siehe DMW, 121, (1996), S. 1605–1607. Dieser unerwartete Effekt der erfindungsgemäßen Verwendung ist insbesondere in Anbetracht der stets notwendigen Langzeittherapie und -prophylaxe der Graft-versus-Host-Reaktionen oder Multiplen Sklerose von höchstem Interesse. Bei der Kombination von Cyclosporin mit den Fumarsäurederivaten lassen sich die toxischen Nebenwirkungen der erstgenannten Verbindungen in unerwarteter Weise erheblich reduzieren. Die erfindungsgemäße Verwendung ist darüber hinaus auch bei der Substitution der bekanntermaßen mit starken Nebenwirkungen verbundenen Kortikoidtherapie von größter Bedeutung.

60

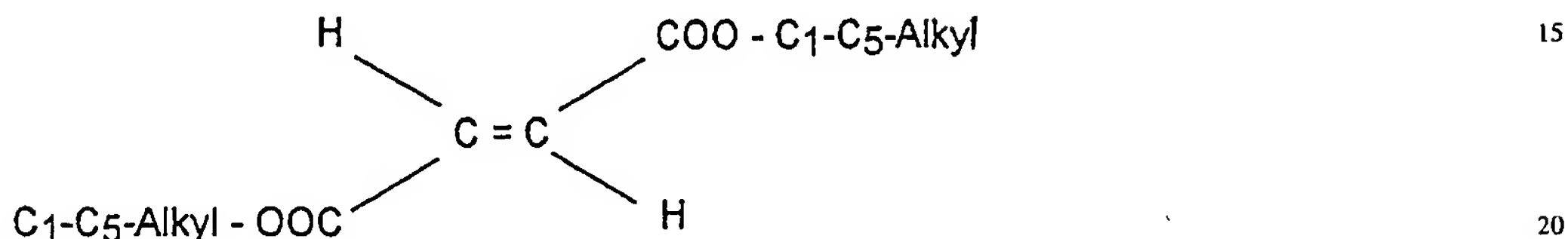
65

## Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäuremonoalkylestern der allgemeinen Formel

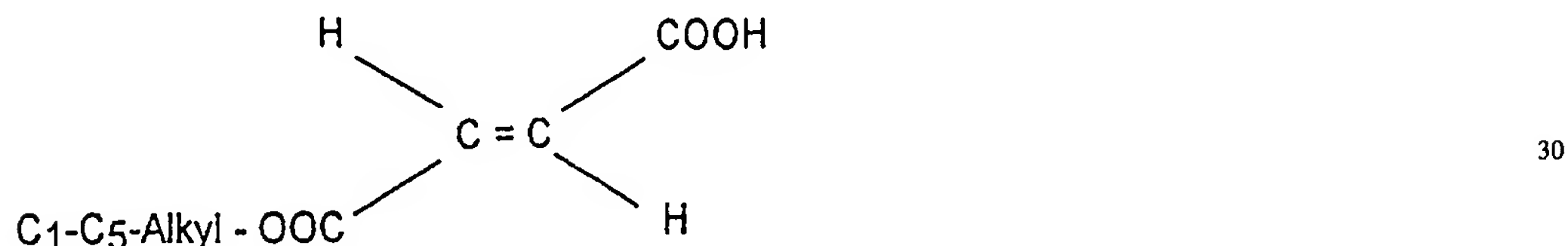


gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel

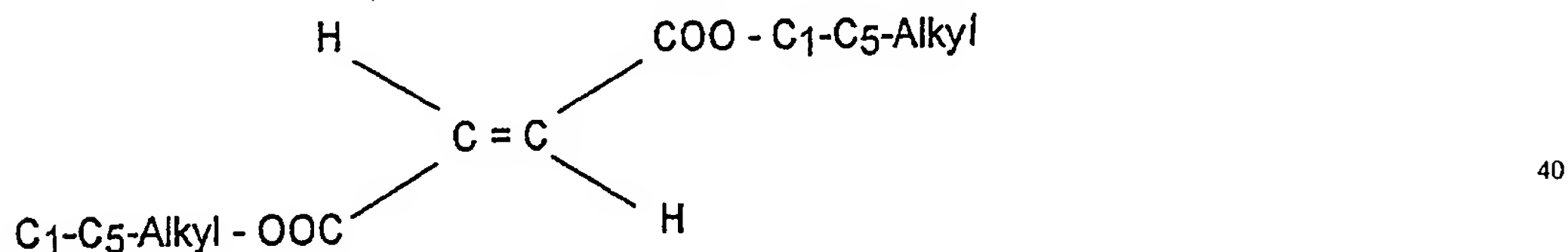


wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Kalium oder Natrium und n die Zahl 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten,

oder  
einer oder mehrerer Verbindungen der Reihe der Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen zur Behandlung der Polyarthrit, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reaktionen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoethylesters handelt.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters handelt.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calcium- und Zinksalz des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Gemisch des Calcium-, Magnesium- und Zinksalzes des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

7. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoalkylesters in einer Menge von 10 mg bis 300 mg handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt.

8. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

9. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

10. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des



# DE 197 21 099 A 1

Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Fumarsäurederivate gemäß der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung zur Behandlung des juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren Syndroms (Sjogren's Syndrome), der perniziösen Anämie und der chronischen aktiven (=lupoiden) Hepatitis eingesetzt werden.

12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine sequenzielle bzw. alternierende Applikation von Cyclosporin mit der Applikation von Fumarsäureesterverbindungen gemäß den im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen erfolgt.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe bzw. der mittlere Durchmesser von Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm bis 1500 µm oder 1000 µm liegt.

14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel jeweils in Form von Tabletten, Weich- oder Hartgelatine kapseln, Granulaten, Mikrotabletten, topisch parenteral und rektal verabreichbaren Zubereitungen eingesetzt werden.

15. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiseinheiten der Arzneimittel mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2008 Thomson Reuters. All rts. reserv.

0009681149

WPI ACC NO: 1999-025329/

XRAM Acc No: C1999-007952

**Use of fumaric acid derivatives, optionally in combination with a dialkyl fumarate - in treatment of, e.g., polyarthrititis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions**

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N)

Inventor: JOSHI K R; JOSHI R K; STREBEL H; STREBEL H P

27 patents, 82 countries

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	
DE 19721099	A1	19981126	DE 19721099	A	19970520	199903	B
WO 1998052549	A2	19981126	WO 1998EP1894	A	19980401	199903	E
AU 199872136	A	19981211	AU 199872136	A	19980401	199917	E
CZ 199901080	A3	19990811	WO 1998EP1894	A	19980401	199937	E
			CZ 19991080	A	19980401		
DE 19721099	C2	19991202	DE 19721099	A	19970520	200001	E
NO 199901342	A	19991116	WO 1998EP1894	A	19980401	200005	E
			NO 19991342	A	19990319		
EP 980242	A2	20000223	EP 1998919202	A	19980401	200015	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
BR 199809655	A	20000711	BR 19989655	A	19980401	200041	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
CN 1257426	A	20000621	CN 1998805308	A	19980401	200049	E
JP 2000513023	W	20001003	JP 1998549843	A	19980401	200052	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
HU 200001684	A2	20000928	WO 1998EP1894	A	19980401	200062	E
			HU 20001684	A	19980401		
SK 199900415	A3	20001211	WO 1998EP1894	A	19980401	200103	E
			SK 1999415	A	19980401		
AU 730441	B	20010308	AU 199872136	A	19980401	200119	E
MX 199910703	A1	20000401	MX 199910703	A	19991119	200124	E
NZ 501755	A	20010727	NZ 501755	A	19980401	200151	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
CA 2248955	C	20010814	CA 2248955	A	19980401	200154	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
US 6436992	B1	20020820	WO 1998EP1894	A	19980401	200257	E
			US 1999194862	A	19990708		
EP 980242	B1	20030205	EP 1998919202	A	19980401	200318	E
			WO 1998EP1894	A	19980401		
DE 59807122	G	20030313	DE 59807122	A	19980401	200320	E
			EP 1998919202	A	19980401		
			WO 1998EP1894	A	19980401		
RU 2197963	C2	20030210	WO 1998EP1894	A	19980401	200324	E
			RU 1999127306	A	19980401		
ES 2190588	T3	20030801	EP 1998919202	A	19980401	200367	E
MX 217621	B	20031117	WO 1998EP1894	A	19980401	200468	NCE
			MX 199910703	A	19991119		
IL 132819	A	20041215	IL 132819	A	19980401	200504	E
CN 1153569	C	20040616	CN 1998805308	A	19980401	200612	E
IN 199800893	I2	20050318	IN 1998KO893	A	19980518	200616	E
JP 3881038	B2	20070214	JP 1998549843	A	19980401	200714	E

			WO 1998EP1894	A	19980401	
SK 285897	B6	20071004	WO 1998EP1894	A	19980401	200770 E
			SK 1999415	A	19980401	

Priority Applications (no., kind, date): DE 19721099 A 19970520; WO 1998EP1894 A 19980401; MX 199910703 A 19991119

# Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
DE 19721099	A1	DE	12	0	
WO 1998052549	A2	DE			
National Designated States,Original: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW					
Regional Designated States,Original: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW					
AU 199872136	A	EN			Based on OPI patent WO 1998052549
CZ 199901080	A3	CS			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
NO 199901342	A	NO			PCT Application WO 1998EP1894
EP 980242	A2	DE			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI					
BR 199809655	A	PT			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
JP 2000513023	W	JA	34		PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
HU 200001684	A2	HU			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
SK 199900415	A3	SK			PCT Application WO 1998EP1894
AU 730441	B	EN			Previously issued patent AU 9872136
					Based on OPI patent WO 1998052549
NZ 501755	A	EN			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
CA 2248955	C	EN			PCT Application WO 1998EP1894
US 6436992	B1	EN			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
EP 980242	B1	DE			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI					
DE 59807122	G	DE			Application EP 1998919202
					PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent EP 980242
					Based on OPI patent WO 1998052549
RU 2197963	C2	RU			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
ES 2190588	T3	ES			Application EP 1998919202
					Based on OPI patent EP 980242
MX 217621	B	ES			PCT Application WO 1998EP1894
					Based on OPI patent WO 1998052549
IL 132819	A	EN			Based on OPI patent WO 1998052549
IN 199800893	I2	EN			
JP 3881038	B2	JA	15		PCT Application WO 1998EP1894
					Previously issued patent JP 2000513023



SK 285897

B6 SK

Based on OPI patent WO 1998052549  
PCT Application WO 1998EP1894  
Previously issued patent SK 9900415

Based on OPI patent WO 1998052549

**Alerting Abstract DE A1**

Use of the following combinations (i) or (ii) in treatment of polyarthrititis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions, is new.

Combination (i) comprises one or more fumaric acid compounds of formula (Ia), optionally in combination with a dialkyl fumarate of formula (II) and optionally in combination with conventional pharmaceutical carriers or auxiliaries; combination (ii) comprises one or more fumaric acid compounds of formula (Ib), optionally in combination with a dialkyl fumarate of formula (II) and optionally in combination with conventional pharmaceutical carriers or auxiliaries.

T = 1-5C alkyl; A = Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> or Na<sup>+</sup>; n = 1 or 2, depending on the cation.

USE - The active agents described above (or the combinations including them) may be used in treatment of polyarthrititis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions. They may also be used in treatment of juvenile diabetes, Hashimoto's disease, Grave's disease, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, pernicious anaemia or chronic active hepatitis.

ADVANTAGE - The active agents described above cause fewer side effects than administration of fumaric acid, dihydroxyfumaric acid, fumaramide or fumaronitrile.

**Original Publication Data by Authority**

**Original Abstracts:**

The invention relates to the use of given fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids either alone or combined with a dialkyl fumarate in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of polyarthrititis or multiple sclerosis, in addition to graft-versus-host reaction.

Disclosed is a method of treating auto-immune diseases by the administration of certain fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids thereof either alone or in combination with a dialkyl fumarate. Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsaeuremonoalkylester als Salze oder freie Saeure allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthrititis oder Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen.

The invention relates to the use of given fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids either alone or combined with a dialkyl fumarate in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of polyarthrititis or multiple sclerosis, in addition to graft-versus-host reaction. Basic Derwent Week: \*199903\*